RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Caso Clínico

Hipoglucemia por tumor no insular en carcinoma hepatocelular

SOUTELO J, FRITZ MC, DIRR ROST E, VICENTE MJ, FARAJ G.

Servicio de Endocrinología del Hospital Churruca Visca, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 23 de septiembre de 2023
Revisión: 3 de mayo de 2023
Aceptado: 10 de mayo de 2023

Palabras clave:
Hipoglucemia
tumores no insulares
non-islet-cell tumor hypoglycemia (NICTH)
carcinoma hepatocelular
síndrome paraneoplásicos

R E S U M E N

Los tumores no insulares (NICTH) son una rara pero severa causa de síndrome paraneoplásico (SPN) que secretan IGF-2, causando hipoglucemia. Suele ocurrir en tumores mesenquimáticos o epiteliales. La hipoglucemia se asocia con pobre pronóstico. Presentamos una mujer de 80 años que se interna por hipoglucemia severa con transaminasas y alfafetoproteína elevadas, asociadas a niveles bajos de insulinemia, péptido C, IGF-1 e IGFBP-3. En tomografía de abdomen se observa proceso neoformativo hepático. Ante sospecha de carcinoma hepatocelular (CHC) asociado a hipoglucemia paraneoplásica por NICTH, se inicia tratamiento con corticoides a altas dosis. Se realiza resección quirúrgica del tumor que confirma diagnóstico histopatológico, se observa remisión de las hipoglucemias y normalización de los parámetros metabólicos. Se presenta este caso para resaltar la importancia de sospechar NICTH dentro del diagnóstico diferencial de hipoglucemias en el contexto de un paciente con CHC.

Key Words:
Hypoglycemia
non-islet-cell tumor
non-islet-cell tumor hypoglycemia (NICTH)
hepatocellular carcinoma
paraneoplastic syndrome

A B S T R A C T

Non-islet-cell tumors (NICTH) are a rare but a severe cause of paraneoplastic syndrome (PNS) which secrete IGF-2, causing hypoglycemia. It happens in mesenchymal or epithelial tumors. It is associated with a poor prognosis. We introduce a 80-year-old woman hospitalized for severe hypoglycemia with elevated transaminases and alpha-fetoprotein, associated with low levels of insulin, C-peptide, IGF-1, and IGFBP-3. Abdominal tomography is shown hepatic neoformative process. Suspecting HCC associated with paraneoplastic hypoglycemia with reference to NICTH, treatment with high-dose corticosteroids is started. Surgical resection of the tumor is performed, confirming the histopathological diagnosis, remission of hypoglycemia and normalization of metabolic parameters is observed. This case is presented to highlight the importance of suspecting NICTH within the differential diagnosis of hypoglycemia in the context of a patient with HCC.

*Autor para correspondencia: mjimenasoutelo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia se define como glucemia por debajo de 55 mg/dL en pacientes sin diabetes, asociado a signos y síntomas de hipoglucemia y alivio de los síntomas con ingesta oral de glucosa o alimentos (tríada de Whipple)[1]. La hipoglucemia de tumor no insular, del inglés non-islet-cell tumor hypoglycemia (NICTH), es una patología rara cuya incidencia y prevalencia exacta se desconoce Se ha estimado que NICTH es cuatro veces menos común que el insulinoma[1].

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa la cuarta causa más común de muerte relacionada con el cáncer[2-3]. El síndrome paraneoplásico (SPN) asociado al CHC se conoce como un cuadro clínico que no surge de los efectos físicos del tumor primario en sí o de sus metástasis, sino que se desarrolla en paralelo con la presencia del tumor. Siendo los SPN más comunes en el CHC: hipercolesterolemia, hipercalcemia, hipoglucemia y eritrocitosis[3-4].

CASO CLÍNICO

Mujer de 80 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y fibrilación auricular. Ingresa al Departamento de Emergencias por presentar vértigo y mareos asociados a debilidad e inestabilidad en la marcha de una semana de evolución. Presenta glucemia capilar de 28 mg/dl sin respuesta a dextrosa endovenosa al 10%, decidiéndose su internación.

Al interrogatorio dirigido refiere sudoración profusa de más de un mes de evolución y pérdida de más de 12 kilos en 6 meses. Al examen físico se encuentra lúcida, hemodinámicamente estable y a la palpación abdominal se constata hepatomegalia.

Durante la internación persiste con hipoglucemias, evolucionando con síntomas neuroglucopénicos (cefalea, mareos, visión borrosa) y autonómicos (sudoración) revirtiendo únicamente con infusión continua de dextrosa al 50%.

Se solicita laboratorio: hemograma, función renal e ionograma normales, con serologías virales (HVC y HVB) negativas, glucemia de 26 mg/dl, con transaminasas y α-fetoproteína elevadas, asociado a niveles bajos de Insulina, Péptido C, hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento insulino símil tipo 1 (IGF-1) y proteína transportadora de IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3). (Tabla I)

Tabla I. Laboratorios prequirúrgico y postquirúrgico.

Variables	Prequirúrgico	Post quirúrgico
TGO (10 - 40 U/L)	217	27
TGP (10 - 40 U/L)	78	19
FAL (0- 150 mg/dl)	162	172
BT (0.7-1.2 mg/dl)	0.7	0.4
CPK (0-190 U/L)	25	345
Colesterol total (< 200 mg/dl)	139	190
Triglicéridos (< 150 mg/dl)	63	119
Albúmina (3.5-5 g/dl)	3.2	3.2
TP (70 – 120 %)	86	86
Calcio (8.5-10.2 mg/dl)	9.1	9
Glucemia (70 a 110 mg/dl)	26	83
Insulina (3 a 14 uUI/ml)	0.9	8.2
Péptido C (0.9 a 7ng/ml)	< 0.5	2.7
GH (hasta 7ng/ml)	0.9	--
IGF-1 (hasta 311ng/ml)	< 12	--
IGFBP-3(2.20 - 4.50 ug/ml)	1.7	--
Cortisol (5 - 25 ug/dl)	10.6	17.8
Alfa feto proteína (AFP) (hasta 10ng/dl)	2179	514

FAL: Fosfatasa Alcalina, BT: Bilirrubina total, CPK: creatinfosfokinasa, LDH: Lactato Deshidrogenasa, TP: tiempo de protrombina. GH: Hormona de crecimiento, IGF-1: Factor de crecimiento insulino simil-1. IGFBP-3: Proteína transportadora de IGF-1 tipo 3.

Se realiza tomografía de abdomen con contraste endovenoso (Imagen 1 a y b) observándose lesión heterogénea con ocupación subtotal de lóbulo hepático derecho compatible con proceso neoformativo.

Imagen 1: Tomografía computada de abdomen con contraste endovenoso.

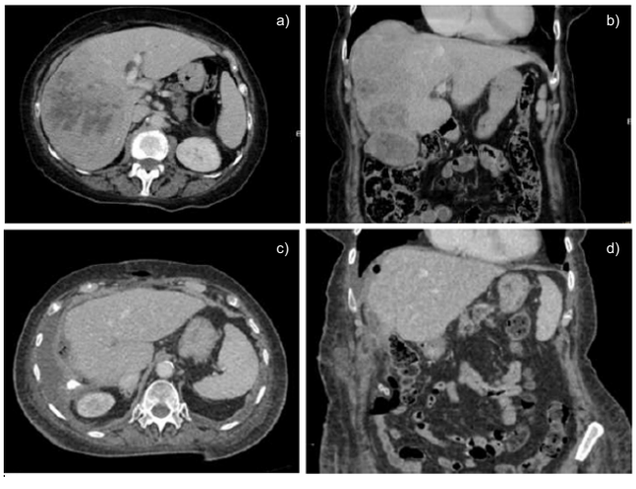

Imagen 1 a y b. Pre quirúrgicas (Cortes axial y coronal): Voluminosa formación hepática sólida multilobulada de aproximadamente 201 x 154 x 123mm (cefalocaudal x anteroposterior x transversal) que presenta contornos predominantemente definidos y realce heterogéneo tras la administración de contraste endovenoso (EV), ocupa la totalidad del lóbulo derecho hepático. No se identifica vesícula biliar con este método. Vía biliar extrahepática con leve dilatación, colédoco de 11mm. Vía biliar intrahepática sin dilatación. Área pancreática heterogénea.
Imagen c y d. Post quirúrgica (Cortes axial y coronal) Hígado, bazo y páncreas de características habituales. Huellas quirúrgicas en el lóbulo derecho del hígado donde reconoce edema, líquido laminar y burbujas aéreas en proyección subcapsular. Se menciona líquido subhepático y edema del tejido celular subcutáneo en la pared anterolateral derecha del abdomen. Presencia de catéteres de derivación subdiafragmáticos.

Dadas las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas, se considera como principal diagnóstico presuntivo CHC asociado a hipoglucemia de origen paraneoplásico por tumor no insular (NITCH), iniciando corticoterapia con metilprednisolona 10 mg día.

Se efectúa punción aspiración con aguja fina de lesión hepática bajo control ecográfico, cuyo resultado informa células neoplásicas. A través de técnicas de inmunohistoquímica, se detectan positivos los anticuerpos HE PAR-1, α FP, CD 34. Cuadro citomorfológico e inmunoperfil compatible con CHC poco diferenciado.

Posteriormente, se lleva a cabo resección quirúrgica del tumor hepático con remisión de las hipoglucemias (Tabla II) en el post operatorio inmediato en ausencia de dextrosado.

Tabla II. Evolución del eje insular pre y post cirugía inmediata y tardía.

Variables	Pre cirugía	Post cirugía inmediata (< 7 días)	Post cirugía tardía (> 30 días)
Glucemia (70 a 110 mg/dl)	26	78	83
Insulina (3 a 14 uUI/ml)	0.9	5.2	8.2
Péptido C (0.9 a 7ng/ml)	<0.5	1.5	2.7

El informe de anatomía patológica evidenció macroscópicamente: pieza quirúrgica de 24 x 18 x 12 cm con un peso 1840 gramos (Imagen 2), y a nivel microscópico (Imagen 3) se observa pérdida de la histoarquitectura a expensas de proliferación celular atípica.

Imagen 2. Macroscopía de triseccionectomía hepática derecha. Pieza que mide 24 x 18 x 12 cm y pesa 1840 gramos con superficie capsular lisa, brillante y congestiva. Al corte en secciones seriadas formación tumoral sólido quística de coloración amarillenta, friable, con áreas hemorrágicas que mide 22 x 14 x 10 cm. Aparenta macroscópicamente contactar con la capsula del órgano y el margen de resección (tinta). Escaso parénquima remanente de coloración parda grisácea. Estadificación patológica: pt3; pn0; pmx.

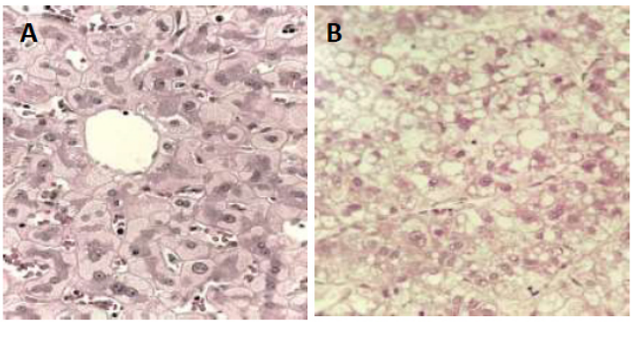

Imagen 3. Microscopía de resección hepática con tinción Hematoxilina/Eosina. En Imagen A se compara tejido hepático normal con tinción hematoxilina-eosina con paciente (Imagen B). En Imagen A se observan hepatocitos perivenulares que presentan citoplasmas granulares, claros y depósito de glucógeno e inclusiones lipídicas. En Imagen 3 B se observa pérdida de la histoarquitectura a expensas de proliferación celular atípica visualizando numerosas células poligonales con atípica nuclear que se disponen en grupos grandes irregulares atravesados por estructuras vasculares arborescentes rodeados por células endoteliales. Citoplasma granular o claro. Alta relación núcleo/citoplasma, con macronucléolosacidófilos y pseudoinclusiones intranucleares. Patrón de crecimiento trabecular. Lesión contacta focalmente con margen quirúrgico. Capsula de Gleason sin compromiso lesional.

La tomografía de abdomen post quirúrgica con contraste endovenoso, evidencia expansión hepática de lóbulo izquierdo (Imagen1 c y d). Se otorgó el egreso hospitalario dos semanas luego de intervención quirúrgica, con hidrocortisona en dosis sustitutiva, continuando controles de forma ambulatoria. Dos meses post cirugía se realiza nuevo laboratorio que muestra normalización de los parámetros metabólicos (Tabla I y II). Se suspende hidrocortisona y se confirma la sospecha diagnóstica. Continúa en seguimiento por oncología y endocrinología.

DISCUSIÓN

Los tumores mesenquimáticos y el CHC son las neoplásicas más prevalentes en presentar NICTH, en ellos se ha encontrado altas concentraciones de factor de crecimiento insulino símil tipo 2 (del inglés IGF-2). Pero en la actualidad se ha descripto en una amplia variedad de neoplasias[5-8]. De manera similar a la insulina, el IGF-2 produce hipoglucemia por inhibir la formación de glucosa por el hígado y aumentar la captación de glucosa por el músculo esquelético. En particular, la activación de los receptores de insulina por IGF-2 promueve la utilización continua de glucosa principalmente por el músculo esquelético y la supresión de la liberación de ácidos grasos libres por parte de los adipocitos. Por lo que se observa, una inhibición de la liberación de glucosa, como también de la glucogenólisis, gluconeogénesis y cetogénesis en el hígado. Además, la liberación de las hormonas contrarreguladoras: glucagón y GH son suprimidas por IGF-2, lo que a su vez aumenta la vulnerabilidad a la hipoglucemia en NICTH[5-6].

Si bien, la fisiopatogenia de la hipoglucemia en el CHC aún no ha sido del todo dilucidada, actualmente se reconoce que estos tumores podrían producirla por dos mecanismos: a) por insuficiencia hepática, falla en la gluconeogénesis y glucogenolisis o b) producir gran concentración de IGF-2, lo que conduce a una mayor concentración de IGF-2 libre siendo la forma predominante la Big IGF-2. Asimismo, la mayor concentración de Big IGF-2 conlleva a una menor formación de complejos binarios (con IGFBP-3) y ternarios. El aumento de la forma libre lleva a suprimir la acción de insulina y GH y la disminución de GH conlleva a una disminución de la síntesis de IGF-1 e IGFBP-3[5-9].

Para el diagnóstico de NICTH en primer lugar debe estar presente la triada de Whipple (glucemia plasmática menor a 55 mg/dl, acompañado de signos y síntomas de hipoglucemia y resolución de los mismos con el aumento de la glucemia). Se

realiza de rutina la medición de glucemia, que deberá ser menor a 55 mg/dl, y la correspondiente medición de insulina, cortisol, GH e IGF-1. La presencia de hipoglucemia con supresión de insulina y GH confirman la sospecha de NICTH. En los países desarrollados más que un aumento solo de IGF-2, se considera un incremento de la relación IGF-2/IGF-1. Además la desaparición de la hipoglucemia ante la resección tumoral es también un requisito para el diagnóstico[5].

La medición del Big IGF-2 no está disponible de rutina en los laboratorios y el gold estándar para medir IGF-2 es la cromatografía. En muchos casos, los niveles de IGF-2 están aumentados pero también pueden ser normales (hasta un 58%) o bajos, por las diferencias de los ensayos en su capacidad de detectar formas anormales de IGF-2. Por estos motivos es clínicamente más importante la medición de la relación IGF-2/IGF-1 que normalmente es 3:1 y en los NICTH generalmente de 10:1, o de Big IGF-2 /IGF-2[3,9,10].

El tratamiento de elección en el NICTH es la resección del tumor, ya que esto conduce a la resolución de la hipoglucemia. Los pacientes con contraindicación o sin criterio quirúrgico pueden someterse a diferentes opciones de tratamiento: inyección percutánea de etanol y quimioembolización transarterial. Otros tratamientos, pero con escasa respuesta, han sido los inhibidores de tirosinquinasa, entre otros. Para tratar la hipoglucemia se ha utilizado terapia corticoidea en alta dosis, como también glucagón y somatostatina, estos últimos con escasa respuesta. La terapia con altas dosis de corticoides es lo más utilizado, no solo por sus efectos inmediatos y a largo plazo sobre la hipoglucemia, sino también por disminuir pro IGF-2 y Big IGF-2 por conversión de pre-pro IGF-2 en IGF-2 y restablecer la relación normal IGF/IGFBP-3[9-10].

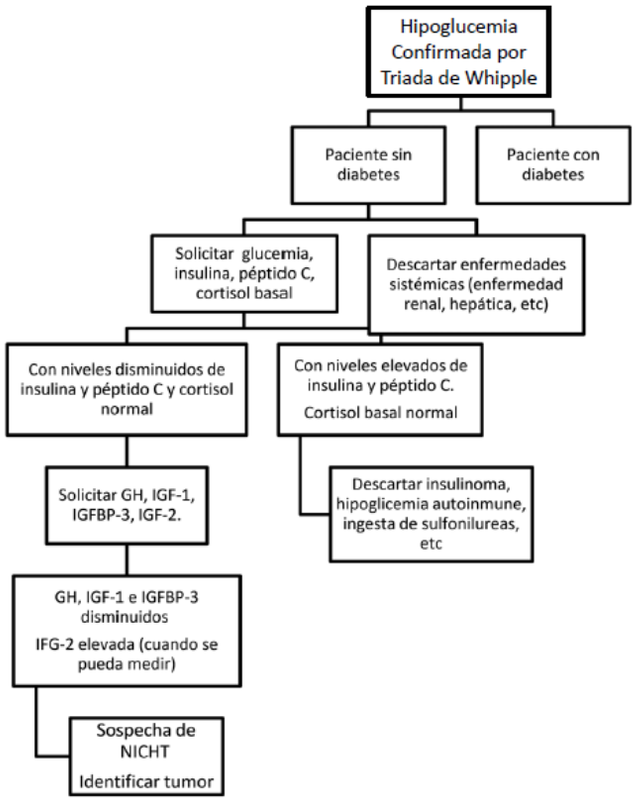

Imagen 4: Algoritmo diagnóstico para el diagnóstico de hipoglucemia por tumor no insular.

CONCLUSION

En conclusión, la hipoglucemia de tumor no insular, del inglés non-islet-cell tumor hypoglycemia (NICTH),es una patología muy poco frecuente, cuya incidencia y prevalencia exacta se desconoce, el 23% de los casos de NICTH se presentan en carcinoma hepatocelular (CHC)[6] La hipoglucemia se ha reportado en el 5.8 al 13.1% de los pacientes con este tumor pero según la serie publicada por Yu y cols[11], la hipoglucemia se manifestó en el 93.8% de los CHC masivos. A pesar de su rareza, es un diagnóstico que debe sospecharse ante la presencia de hipoglucemia en un paciente con patología oncológica, por lo que se propone el siguiente algoritmo diagnóstico[12] (imagen 4). Dado que se asocia con pobre pronóstico su reconocimiento y tratamiento permite mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:
Los autores no presentan conflicto de interés.

BIBLIOGRAFIA

1. **De Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, et al.** Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. Endocr Relat Cancer. 2007; 14:979-93.
2. **Villanueva A.** Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1450-62.
3. **Forner A, Reig M, Bruix J.** Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018; 391:1301-14.
4. **Ülger Y, Delik A.** Paraneoplastic syndrome frequency and prognostic effect in hepatocellular carcinoma patients. Europ J Gastroenterol & Hepatol 2022, 34:769-73
5. **Bodnar TW., Acevedo MJ, Pietropaolo M.** Management of Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia: A Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:713-22,
6. **Regino CA, López-Montoya V, López-Urbano F, Alvarez JC, Roman-Gonzalez A.** Paraneoplastic Hypoglycemia in Hepatocarcinoma: Case Report and Literature Review. Cureus. 2020; 12: e12013. DOI 10.7759/cureus.12013.
7. **Soutelo J, Saban M, BorghiTorzillo F, Lutfi R, Leal Reyna M.** Hipoglucemia inducida por carcinoma adrenal [Adrenal carcinoma induced hypoglycemia]. Medicina (B Aires). 2013; 73:339-42.
8. **Soutelo J, Moldes S, Frisone C, Salvá L, Agostinis C, Faraj G.** The coexistence of hypercalcemia and hypoglycemia in a patient with a renal tumor and B cell lymphoma. Arch Endocrinol Metab. 2017; 61:98-102.
9. **Schovanek J, Cibickova L, Ctvrtlik F, Tudos Z, Karasek D, Iacobone M, et al.** Hypoglycemia as a symptom of neoplastic disease with a focus on IGF producing tumors. J of Cancer 2019, 10:6475-80.
10. **Van den Berg SAA, Kroll CG.** Pro IGF-2 induced hypoglycemia associated with hepatocellular carcinoma. Endocrinology, diabetes & metabolism case report, 2017 16;2017:17-0004. doi: 10.1530/EDM-17-0004.
11. **Yu J, Liang X, Chen Y, Huang F, Fan W, Xue J, Li C.** Hepatocellular carcinoma with worsened hypoglycemia after transarterial chemoembolization: a case report and systematic review. Int J Clin Exp Pathol. 2020; 13:3167-73.
12. **Soutelo J, Moldes S, Martin A, Lutfi R, Leal Reyna M.** Hipoglicemia inducida por tumor fibroso solitario pulmonar: Síndrome de Doege-Potter Hypoglycemia induced by a solitary fibrous tumor of the lung or Doege-Potter syndrome: Report of one case. Rev Med Chil. 2016; 144:129-33.